

結核の化学療法研究

第 110 報 各種抗結核剤の薬剤耐性人型

結核菌保存呼吸に及ぼす影響

金沢大学医学部日置内科教室（主任：日置教授）

辻 光 二

Kōji Tsuji

（受付 昭和28年7月2日）

Kōji Tsuji : Chemotherapeutic Studies in Tuberculosis.

Report 110. The Effect of several Antituberculous Drugs on the Respiration of Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, var. *hominis*.

(The Laboratory of the Med. Clinic, Med. Faculty,

Kanazawa University. Director : Prof. Dr. M. Heki.)

緒 言

近年結核治療上に於いて、Streptomycin(SM, bzw. dihydrostreptomycin DHSM), PAS, Tb I, INAH 等有力なる各種抗結核剤が相次いで登場し、結核の化学療法は飛躍的發展を遂げつつあるが、他面抗結核剤をかなりの期間連続使用する時、菌が之等薬剤に対し漸次耐性を獲得し来る事が明かとなり、治療の完璧を期する上に一大支障をなすに至つた。

而も独り抗結核剤に限らず、一般に抗菌剤を長期使用する場合、菌が之に対し耐性を獲得する事に関し、その本体を解明する事は、現今医学に於いて重要且焦眉の急を要する処である。斯くて耐性菌の改変せられたる代謝に就いて各方面よりの研究が行われつつあるが、解決への途は尚遠い事を基だ遺憾とする。

之等研究の一端として、例えば山村¹⁾の streptomycin 耐性菌の保存呼吸に対し当該薬剤の及ぼす影響に関する報告は次の様に述べている。SM は SM 感受性株の特定基質に対する適応酵素系による酸化を阻害するが、SM 耐性菌ではこの適応酵素系に対する当該薬物の阻害作用は認められないと。但し基質に対する菌の適

応なる概念は、その際基質そのものに何等の化学的変化が認められない処から氏等自身によつて後に改変を余儀なくせられたるが故に、基質の菌の内部呼吸に対する影響が感受性菌では SM により阻害せられて認め難くなり、耐性菌では SM により何等の影響を及ぼさなくなると云う風に今日は之を解釈すべきであらうか。

本研究では著者も亦同様の問題に触れる処があつたのであるが、就中本研究の核心とする処は、既に市販に供せられつつある SM, PAS, INAH のみならず、一種の抗結核性 Sulfamin たる Sulzolin の態度に就き特に検討を施せる点にある。蓋し Sulzolin は、一定濃度に於いて結核菌の保存呼吸を一定時の後強力に阻止若くは歇止せしむると云う特異なる作用を有する事が、既に佐々木²⁾、細川³⁾によつて報ぜられている処であるが、果して同剤が SM, PAS, INAH 耐性株に対しても同様の態度をとり得るか否か、未だ嘗て検討を経ていない処であり、菌の薬剤に対する耐性獲得問題に対して寄与するところが少なくないであらうと考えられる故である。

然し仮令 Sulzolin が諸種の耐性株に対し、感受性原株に対すると同様の注目すべき態度を示した処で、一般に甲剤に対する耐性菌は乙剤に対し依然感受性を有する事が既に知られており、この意味ではかゝる成績と雖も、菌の耐性防止に何等加うところがないかも知れないが、吾々は此の際徳野⁴⁾の行える管内試験に於

いて、Sulzolin 含有培地に菌を継代培養するも反つて感受性を高めこそすれ容易に耐性を帯びしめないと云う事実を想起する時は、期待せる成績が本実験に於いて認められた場合、かゝる系統の薬剤研究の重要性が愈々加わると云うものである。以下成績を録する。

実験方法

使用菌株：人型結核菌 H37 Rv 株、及びその DHSM 耐性株 (H37 RvR-DHSM)、PAS 耐性株 (H37 RvR-PAS)、INAH 耐性株 (H37 RvR-INAH) の四種類につき、岡、片倉培地に14日～21日間培養したものを用いた。之等耐性株中前二者はアメリカより得たるものにて予研柳沢氏より分与を受けたもの、INAH 耐性株は当教室坂井が原株 (H37 Rv) より試験管内培養によつて当該薬剤耐性に誘導変異せしめたものである。その薬剤耐性の程度は、管内増殖阻止力に於いて、H37 RvR-DHSM は 1000 γ /cc、H37 RvR-PAS は 50 γ /cc、H37 RvR-INAH は 100 γ /cc であつた。

菌浮游液調製：メヂウムとしては、食塩磷酸緩衝液 (0.9%食塩水に $\frac{1}{10}$ N 磷酸緩衝液を 4% に加え混和後の PH 7.2 に調製したもの) を用いた。菌浮游液を作るには、充分消毒乾燥せしめたメノウ製乳鉢に、培地より無菌的に鈎菌せる菌苔を採り、之に数滴のメヂウムを加えて約15分間磨砕し、次いで少量宛メヂウムを加えながら磨砕を継続し、所要濃度の菌懸濁液を得た。菌量の計測には、同一菌浮游液 2 cc を小型ビーカー中に入れ、アルコールを充分加えて滅菌、然る後真空乾燥器中にて約10日間乾燥の後秤量し、それよりメヂウム中の塩類の量を減じたものを乾燥重量として、之を菌浮游液 1 cc につき 2.0～3.5mg. 含むが如きものにつき呼吸計測を行つた。

薬液調製：被検薬物 DHSM (明治製硫酸塩)、PAS (三共製 Na 塩)、INAH は前記メヂウムを以て所要濃

度 (Mol 濃度、以下同じ) のものを得たが、sulzolin は水に難溶なので、先ず 70% アルコールを溶媒として溶解 10⁻¹ Mol 溶液を作り、然る後メヂウムを加えて所要濃度に迄稀釈した。

呼吸量計測：Warburg 氏検圧計を用い、旧法により計測した。計測用容器は内容約 16.5cc 前後のものを用い、主室内に被検薬物を所要濃度の 2 倍の濃さを含む溶液 2 cc を入れておき、之に菌浮游液 2 cc を加え全量 4 cc となる如くした。対照用容器には、薬物を含まないメヂウム 2 cc を入れておき、之に同一菌浮游液 2 cc を入れた。更に温度、気圧、運動量による誤差補正用として、メヂウムのみ 4 cc 入れたものを対照とした。副室には 20% KOH 溶液 0.3cc. 入れて菌呼吸により発生する CO₂ を吸収せしむる如くした。

斯くて容器を直ちに検圧計に連結し、37.5°C の恒温槽中にて毎分 120 回の速さで 30 分間予備振盪の後、検圧計上部の活栓を閉じて呼吸槽を外界と遮断し計測を開始した。計測は 30 分毎に 6 時間に亘り検圧計の目盛を読み、之に總ての補正を加えた。然る後一旦容器を検圧計より取り外し、なるべく無菌的に蓋をして、37°C 孵卵器に入れて一晚放置し、翌日再び取出して検圧計に連結し、30 分間予備振盪の後、30 分毎 2 時間 30 分に亘り同様な計測を行つた。以上の諸操作は出来得る限り無菌的に行い、雑菌の混入発生による計測誤差を少からしむる如くした。

実験成績

1) 人型結核菌 H37 Rv 株の正常呼吸値並にその保存呼吸に及ぼす各種抗結核剤の影響

耐性菌に就いての後述諸実験に先だち、その比較対照として、原株である感受性菌に就いて基礎的実験検討を行う要がある。感受性菌に就

いては既に佐々木²⁾、細川³⁾の報告とたところであるが、之は人型結核菌 H₂₇ 株に就いてなされたものである。著者の場合は之と使用菌株を異にする故、人型結核菌 H27 Rv 株に就き従来の成績を再検討してみた。

人型結核菌 H_v 37 R株の正常呼吸値 Q_{O_2} (乾燥重量 1 mg の菌が 1 時間に消費する酸素量を cmm で表わし之を 0°C 1 気圧に換算したもの) は、著者の実測では計測後の最初の 1 時間に於いて $Q_{O_2}=1.5\sim 2.4$ であった。実験条件として重要な i) 培養日数による Q_{O_2} の変動に就いては、一般に培養日数の少い程 Q_{O_2} 大きく、26 日以後になると Q_{O_2} は急激に小となる。ii) pH による Q_{O_2} の変動は、略々佐々木の成績と一致した。

次に人型結核菌 H₃₇ Rv 株の保存呼吸に対して、代表的抗結核剤たる DHSM, PAS, INAH, 及び Sulzolin が夫々単独で 10^{-2} Mol, 2×10^{-3} Mol, 10^{-3} Mol 濃度に於いて如何に影響を及ぼすかに就いて実験した。その成績の概要を第 I

表 (10^{-3} Mol の場合の呼吸阻害度は 2×10^{-3} の場合に劣つたが略同一傾向を示した、成績は略す、以下同じ)、第 I 図 (10^{-2} Mol の場合のみ図示す、以下同じ) に示す。

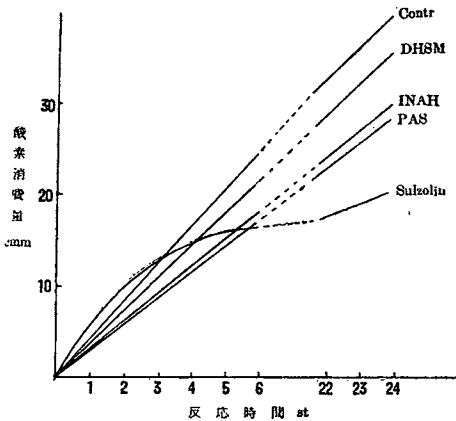
即ち計測開始後 6 時間目に於いて、DHSM は 10^{-2} Mol では対照の約 12% 呼吸を阻害し、 2×10^{-3} Mol では阻害は認められず略対照に一致した。PAS は 10^{-2} Mol では約 20%, 2×10^{-3} Mol では約 11% 対照に比し呼吸を阻害した。INAH は 10^{-2} Mol では約 27%, 2×10^{-3} Mol では約 12% 対照に比し呼吸を阻害した。Sulzolin は 10^{-2} Mol では対照の約 33% 呼吸を阻害し、 2×10^{-3} Mol では対照の 32% 呼吸を刺戟した。翌日 24 時間目に於いては、DHSM, PAS, INAH では前日と同一乃至は僅かに呼吸に対し

第 I 表 人型結核菌保存呼吸に及ぼす各種抗結核剤の影響

<div> <div> <div>濃度</div> <div>時間</div> </div> <div> <div>反応</div> <div>時間</div> </div> </div> (モル) (時分)	対 照	DHSM		PAS		INAH		sulzolin	
		10^{-2} M	2×10^{-3} M	10^{-2} M	2×10^{-3} M	10^{-2} M	2×10^{-3} M	10^{-2} M	2×10^{-3} M
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	2.5(2.5)	1.6(1.6)	2.0(2.0)	1.2(1.2)	2.9(2.9)	1.4(1.4)	2.2(2.2)	3.9(3.9)	4.5(4.5)
1.00	4.8(2.3)	3.5(1.9)	4.2(2.2)	2.5(1.3)	4.8(1.9)	2.8(1.4)	4.1(1.9)	6.2(2.3)	7.2(2.7)
30	7.0(2.2)	5.1(1.6)	6.2(2.0)	3.9(1.4)	6.8(2.0)	4.5(1.7)	6.1(2.0)	8.1(1.9)	10.2(3.0)
2.00	9.0(2.0)	7.1(2.0)	8.4(2.2)	5.2(1.3)	8.5(1.7)	6.0(1.5)	7.9(1.8)	9.9(1.8)	12.8(2.6)
30	10.9(1.9)	9.0(1.9)	10.3(1.9)	6.6(1.4)	10.3(1.8)	7.4(1.4)	9.7(1.8)	11.4(1.5)	15.3(2.5)
3.00	12.7(1.8)	10.8(1.8)	12.4(2.1)	7.8(1.2)	12.2(1.9)	9.1(1.7)	11.6(1.9)	13.0(1.6)	17.8(2.5)
30	14.7(2.0)	12.8(2.0)	14.6(2.2)	9.3(1.5)	13.6(1.4)	10.8(1.7)	13.3(1.7)	14.2(1.2)	20.5(2.7)
4.00	16.7(2.0)	14.8(2.0)	16.8(2.2)	11.0(1.7)	15.5(1.9)	12.3(1.5)	14.9(1.6)	14.9(0.7)	23.0(2.5)
30	18.8(2.1)	16.4(1.6)	18.9(2.1)	12.6(1.6)	17.2(1.7)	13.8(1.5)	16.6(1.7)	15.7(0.8)	25.7(2.7)
5.00	20.9(2.1)	18.2(1.8)	20.7(1.8)	14.2(1.6)	18.8(1.6)	15.3(1.5)	18.6(2.0)	16.3(0.6)	28.3(2.6)
30	22.8(1.9)	20.0(1.8)	22.7(2.0)	15.9(1.7)	20.5(1.7)	16.8(1.5)	20.2(1.6)	16.3(0)	30.8(2.5)
6.00	24.9(2.1)	21.8(1.8)	24.5(1.8)	17.4(1.5)	22.1(1.6)	18.2(1.4)	21.8(1.6)	16.8(0.5)	32.9(2.1)
6.00~21.00 37°C 孵卵器中に放置									
21.30	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22.00	2.5(2.5)	1.9(1.9)	2.0(2.0)	1.5(1.5)	1.5(1.5)	1.4(1.4)	1.5(1.5)	0.9(0.9)	2.1(2.1)
30	4.8(2.3)	3.4(1.5)	3.8(1.8)	2.0(0.5)	2.3(0.8)	2.8(1.4)	2.7(1.2)	2.1(1.2)	4.2(2.1)
23.00	6.4(1.6)	4.9(1.5)	5.5(1.7)	3.9(1.9)	4.2(1.9)	4.2(1.4)	4.1(1.4)	3.0(0.9)	6.9(2.1)
30	8.3(1.9)	6.5(1.6)	7.6(2.1)	5.1(1.2)	5.5(1.3)	5.3(1.1)	5.5(1.4)	3.6(0.6)	9.3(2.4)
24.00	10.2(1.9)	8.0(1.5)	9.3(1.7)	6.0(0.9)	6.7(1.2)	6.7(1.4)	6.9(1.4)	4.5(0.9)	11.2(1.9)

- 〔註〕 1) Warburg 氏検圧計 120 回/分振盪, 温度 37.5°C, メヂウム磷酸緩衝液 (PH 7.2) 使用。
 2) 使用菌株 人型結核菌 H₃₇ Rv 株, 2~3 週間培養, 乾燥重量 3.0mg./cmm.
 3) 数字は累加酸素消費量 cmm., () 内数字は 30 分間に於ける酸素消費量 cmm. を示す。

第I図 人型結核菌保存呼吸に及ぼす
各種抗結核剤の影響



〔註〕 第I表中薬剤濃度 $10^{-2}M$ に於ける実験成績のみ図示す。

阻害的傾向を示したが、Sulzolin は著しく阻害的に作用し、 $10^{-2}M$ では対照の約55%に迄呼吸量減少し、 $2 \times 10^{-3}M$ では対照に比し僅かに刺激するのみとなつた。然し未だ呼吸の完全阻害を認めるに至らなかつた。

以上の成績を菌株 H_2 を使用し、但し実験条件を略同じくした佐々木、細川の成績に照してみるに、特異なる点は先ずPASの態度である。即ち $H37 Rv$ 株使用の際には PAS による菌保存呼吸の刺激の傾向は認められず寧ろ呼吸の阻害が認められた。次に Sulzolin が四薬物中最も阻害的に作用した事は菌株を異にするも依然変わりなき事実であつたが、たゞ計測の初期に於いて寧ろ対照に比し呼吸刺激的に作用し、4時間目頃より急速に呼吸量の減少を示し始めた点が相違した。

2) DHSM耐性人型結核菌($H37 RvR$ -DHSM株)の保存呼吸に及ぼす各種抗結核剤の影響

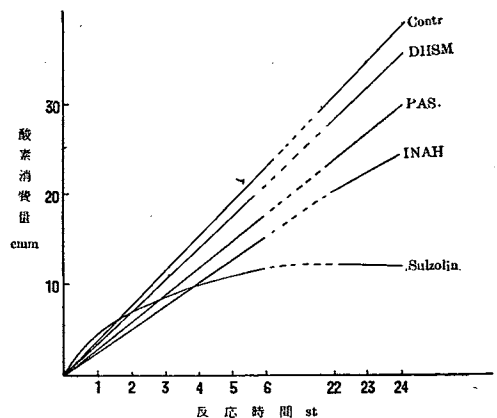
人型結核菌 $H37 RvR$ -DHSM 株の保存呼吸に対して、DHSM, PAS, INAH 及びSulzolin が夫々単独で $10^{-2}M$, $2 \times 10^{-2}M$, $10^{-3}M$ 濃度に於いて如何に影響を及ぼすかに就いて実

験した。その成績の概要を第II表、第II図に示す。

即ち計測開始後6時間目に於いて、DHSM は $10^{-2}M$ では対照の約8%呼吸を阻害し、 $2 \times 10^{-3}M$ では略対照に一致した。PAS は $10^{-2}M$ では約21%, $2 \times 10^{-3}M$ では約12%対照に比し阻害した。INAH は $10^{-2}M$ では約32%, $2 \times 10^{-3}M$ では約22%対照に比し阻害した。Sulzolin は $10^{-2}M$ ばは対照の約47%阻害し、 $2 \times 10^{-3}M$ では対照の約35%刺激した。翌日24時間目に於いては、DHSM, PAS は前日同様の傾向を示し、INAH は稍阻害度を増し $10^{-2}M$ では対照の約52%の阻害を示した。Sulzolin は $10^{-2}M$ では呼吸の完全阻害をなし、 $2 \times 10^{-3}M$ では対照に比し多少阻害的であつた。

以上の成績を抱結核剤の感受性原株に対する態度と比較するに、PHSM, PAS では呼吸の阻害度減少を示し、INAH, Sulzolin ではかなり阻害度増大し、殊に Sulzolin $10^{-2}M$ 24時間に於いて完全阻害を認めた事は注目すべきである。

第II図 DHSM 耐性人型結核菌保存呼吸
に及ぼす各種抗結核剤の影響



〔註〕 第II表中薬剤濃度 $10^{-2}M$ に於ける実験成績のみ図示す。

第 II 表 DHSM 耐性人型結核菌保存呼吸に及ぼす各種抗結核剤の影響

反 應 時 間 (時分)	対 照	DHSM		PAS		INAH		sulzolin	
		10 ⁻² M	2×10 ⁻³ M	10 ⁻² M	2×10 ⁻³ M	10 ⁻² M	2×10 ⁻³ M	10 ⁻² M	2×10 ⁻³ M
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	2.4(2.4)	1.7(1.7)	2.0(2.0)	1.2(1.2)	2.3(2.3)	1.1(1.1)	1.2(1.2)	2.4(2.4)	3.1(3.1)
1.00	4.3(1.9)	3.3(1.6)	3.7(1.7)	2.7(1.5)	3.8(1.5)	2.2(1.1)	2.4(1.2)	4.1(1.7)	6.2(3.1)
30	6.3(2.0)	5.1(1.8)	5.6(1.9)	4.6(1.9)	5.5(1.7)	3.6(1.4)	4.0(1.6)	5.6(1.5)	9.6(3.4)
2.00	8.3(2.0)	6.8(1.7)	7.7(2.1)	6.2(1.6)	7.2(1.7)	5.0(1.4)	5.5(1.4)	7.2(1.6)	12.4(2.8)
30	10.2(1.9)	8.5(1.7)	9.7(2.0)	8.1(1.9)	9.1(1.9)	6.2(1.2)	7.0(1.5)	8.5(1.3)	15.1(2.7)
3.00	12.2(2.0)	10.4(1.9)	11.3(1.6)	9.6(1.5)	10.4(1.3)	7.3(1.1)	8.5(1.5)	8.9(0.4)	16.8(1.7)
30	14.2(2.0)	12.3(1.9)	13.2(1.9)	11.0(1.4)	12.2(1.8)	8.9(1.6)	10.2(1.7)	9.6(0.7)	19.8(3.0)
4.00	16.0(1.8)	14.2(1.9)	15.3(2.1)	12.4(1.4)	13.4(1.2)	10.6(1.7)	11.8(1.6)	10.2(0.6)	22.5(2.7)
30	18.2(2.2)	16.0(1.8)	17.3(2.0)	13.7(1.3)	15.2(1.8)	11.5(0.9)	13.2(1.4)	10.5(0.3)	24.7(2.2)
5.00	20.1(1.9)	18.4(2.4)	19.6(2.3)	15.2(1.5)	17.1(1.9)	13.1(1.6)	14.8(1.6)	11.2(0.7)	26.9(2.2)
30	21.8(1.7)	19.8(1.4)	21.5(1.9)	16.8(1.6)	18.6(1.5)	14.5(1.4)	16.4(1.6)	12.0(0.8)	29.2(2.3)
6.00	23.5(1.7)	21.6(1.8)	23.5(2.0)	18.5(1.7)	20.6(2.0)	15.9(1.4)	18.2(1.8)	12.4(0.4)	31.7(2.5)
6.00~21.00 37°C 孵卵器中に放置									
21.30	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22.00	2.4(2.4)	2.0(2.0)	2.1(2.1)	1.0(1.0)	1.0(1.0)	0.7(0.7)	1.4(1.4)	0(0)	0.9(0.9)
30	4.1(1.7)	3.7(1.7)	3.8(1.7)	2.4(1.4)	3.0(2.0)	1.5(0.8)	2.9(1.5)	0(0)	2.2(1.3)
23.00	5.7(1.6)	5.5(1.8)	5.6(1.8)	3.5(1.1)	4.6(1.6)	2.4(0.9)	4.3(1.4)	0(0)	4.3(2.1)
30	7.8(2.1)	7.6(2.1)	7.8(2.2)	4.5(1.0)	6.2(1.6)	3.5(1.1)	5.6(1.3)	0(0)	6.5(2.2)
24.00	9.7(1.9)	9.5(1.9)	10.5(2.7)	6.0(1.5)	7.7(1.5)	4.6(1.1)	7.1(1.5)	0(0)	8.9(2.4)

〔註〕 1) Warburg 氏検圧計 120回/分振盪, 温度 37.5°C, メヂウム磷酸緩衝液 (PH 7.2) 使用.

2) 使用菌株 人型結核菌 H37 RvR-DHSM 株, 2~3 週間培養, 乾燥重量 2.8mg./cmm.

3) 数字は累加酸素消費量 cmm., () 内数字は30分間に於ける酸素消費量 cmm. を示す.

3) PAS 耐性人型結核菌 (H37RvR-PAS 株)

の保存呼吸に及ぼす各種抗結核剤の影響

人型結核菌 H37RvR-PAS 株の保存呼吸に対して, DHSM, PAS, INAH, 及び Sulzolin が夫々単独で 10⁻²Mol, 2×10⁻³Mol, 10⁻³Mol 濃度に於いて如何に影響を及ぼすかに就いて実験した. その成績の概要を第 III 表第 III 図に示す.

即ち計測開始後 6 時間目に於いて, DHSM は 10⁻²Mol では約 17%, 2×10⁻³Mol では約 5% 対照に比し呼吸を阻害した. PAS は 10⁻²Mol では対照に比し約 31% 呼吸を阻害したが, 2×10⁻³Mol では略対照に一致した. INAH は 10⁻²Mol では約 22%, 2×10⁻³Mol では約 14% 対照に比し阻害した. Sulzolin は 10⁻²Mol で

は約 39% 対照に比し阻害し, 2×10⁻³Mol では対照の約 44% 呼吸を刺激した. 翌日 24 時間目に於いて, DHSM, PAS, INAH は略前日同様の傾向を示し, 独り Sulzolin は 10⁻²Mol で呼吸の完全阻害をなし, 2×10⁻³Mol で対照に比し幾分刺激的に作用するところがあつた.

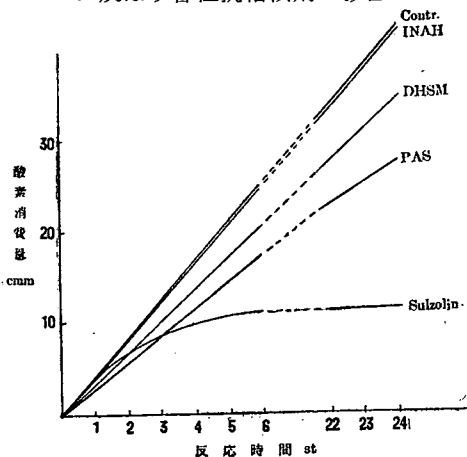
以上の成績を抗結核剤の感受性原株に対する態度と比較するに, DHSM では呼吸の阻害度稍増大し, PAS は 10⁻²Mol では殆んど変わらなかつたが 2×10⁻³Mol では略阻害作用が失われ, INAH では 10⁻²Mol に於いて稍阻害度減少し, Sulzolin は 10⁻²Mol 24 時間目に於いて呼吸の完全阻害を認めた点 DHSM 耐性株に対する場合と同様注目すべきである.

第IV表 INAH 耐性人型結核菌保存呼吸に及ぼす各種抗結核剤の影響

対 照	DHSM		PAS		INAH		sulzolin		
	10 ⁻² M	2×10 ⁻³ M	10 ⁻² M	2×10 ⁻³ M	10 ⁻² M	2×10 ⁻³ M	10 ⁻² M	2×10 ⁻³ M	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	
30	2.6(2.6)	2.0(2.0)	2.2(2.2)	1.2(1.2)	2.0(2.0)	2.5(2.5)	2.8(2.8)	1.6(1.6)	2.0(2.0)
1.00	5.1(2.5)	3.8(1.8)	4.6(2.4)	2.6(1.4)	3.8(1.8)	5.0(2.5)	5.4(2.6)	4.2(2.6)	4.2(2.2)
30	7.6(2.5)	5.6(1.8)	6.6(2.0)	4.2(1.6)	5.8(2.0)	7.2(2.2)	7.8(2.4)	5.4(1.2)	5.8(1.6)
2.00	9.6(2.0)	7.7(2.1)	8.6(2.0)	5.6(1.4)	7.6(1.8)	9.7(2.5)	10.0(2.2)	6.7(1.3)	7.9(2.1)
30	11.6(2.0)	9.5(1.8)	10.7(2.1)	7.0(1.4)	9.5(1.9)	11.8(2.1)	12.6(2.6)	7.7(1.0)	10.4(2.5)
3.00	13.7(2.1)	11.1(1.6)	12.8(2.1)	8.5(1.5)	11.0(1.5)	14.2(2.4)	14.8(2.2)	8.9(1.2)	12.5(2.1)
30	15.9(2.2)	13.0(1.9)	14.6(1.8)	10.0(1.5)	12.8(1.8)	16.1(1.9)	16.6(1.8)	9.6(0.7)	14.6(2.1)
4.00	17.9(2.0)	15.0(2.0)	16.7(2.1)	11.6(1.6)	14.7(1.9)	17.8(1.7)	19.0(2.4)	10.0(0.4)	17.0(2.4)
30	20.0(2.1)	16.8(1.8)	18.6(1.9)	13.2(1.6)	16.8(2.1)	20.2(2.4)	21.0(2.0)	10.4(0.4)	19.4(2.4)
5.00	21.8(1.8)	18.4(1.6)	20.6(2.0)	14.6(1.4)	18.8(2.0)	22.0(1.8)	23.0(2.0)	10.7(0.3)	21.0(1.6)
30	23.9(2.1)	20.0(1.6)	22.5(1.9)	16.4(1.8)	21.1(2.3)	24.3(2.3)	25.1(2.1)	10.7(0)	23.4(2.4)
6.00	26.0(2.1)	20.9(0.9)	24.2(1.7)	18.0(1.6)	23.4(2.3)	26.0(1.7)	27.0(1.9)	10.9(0.2)	25.7(2.3)
6.00~21.00 37° C 孵卵器中に放置									
21.30	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22.00	2.5(2.5)	1.5(1.5)	1.6(1.6)	1.5(1.5)	2.0(2.0)	1.8(1.8)	1.7(1.7)	0(0)	1.8(1.8)
30	4.5(2.0)	3.0(1.5)	3.3(1.7)	2.3(0.8)	3.8(1.8)	3.6(1.8)	3.4(1.7)	0(0)	3.2(1.4)
23.00	6.5(2.0)	4.8(1.8)	5.1(1.8)	3.3(1.0)	5.1(1.3)	5.6(2.0)	5.7(2.3)	0.2(0.2)	4.3(1.1)
30	8.6(2.1)	6.9(2.1)	7.2(2.1)	4.3(1.0)	6.3(1.2)	7.4(1.8)	8.0(2.3)	0.2(0)	5.7(1.4)
24.00	10.6(2.0)	8.7(1.8)	9.1(1.9)	5.3(1.0)	7.6(1.3)	9.3(1.9)	10.4(2.4)	0.3(0.1)	7.0(1.3)

- 〔註〕 1) Warburg 氏検圧計 120回/分振盪, 温度 37.5°C, メヂウム磷酸緩衝液 (PH 7.2) 使用.
 2) 使用菌株 人型結核菌 H37 RvR-INAH 株, 2~3 週間培養, 乾燥重量 3.2mg./cmm.
 3) 数字は累加酸素消費量 cmm., () 内数字は30分間に於ける酸素消費量 cmm. を示す.

第IV図 INAH 耐性人型結核菌保存呼吸に及ぼす各種抗結核剤の影響



- 〔註〕 第IV表中薬剤濃度 10⁻²M に於ける実験成績のみ図示す.

ろ対熊の約4%呼吸を刺戟した. Sulzolin は 10⁻²Mol では対照の約58%阻害し, 2×10⁻³Mol では略対照に一致した. 翌日24時間目に於いては, DHSM, INAH では前日同様の傾向を示し, PAS は阻害度増大を示し, Sulzolin は阻害的傾向顕著であつたが, 10⁻²Mol 24時間に於いて猶極めて僅か乍ら呼吸を営みつゝあるを認めた.

以上の成績を抗結核剤の感受性原株に対する態度を比較するに, DHSM は呼吸の阻害度増大比較的顕著であり, PAS は時間の経過につれて阻害度の増大を示し, INAH は阻害作用を殆んど認めしめざるに至り, Sulzolin は呼吸の略々完全停止を見る迄に大いに阻害作用を増大した.

総括竝に考按

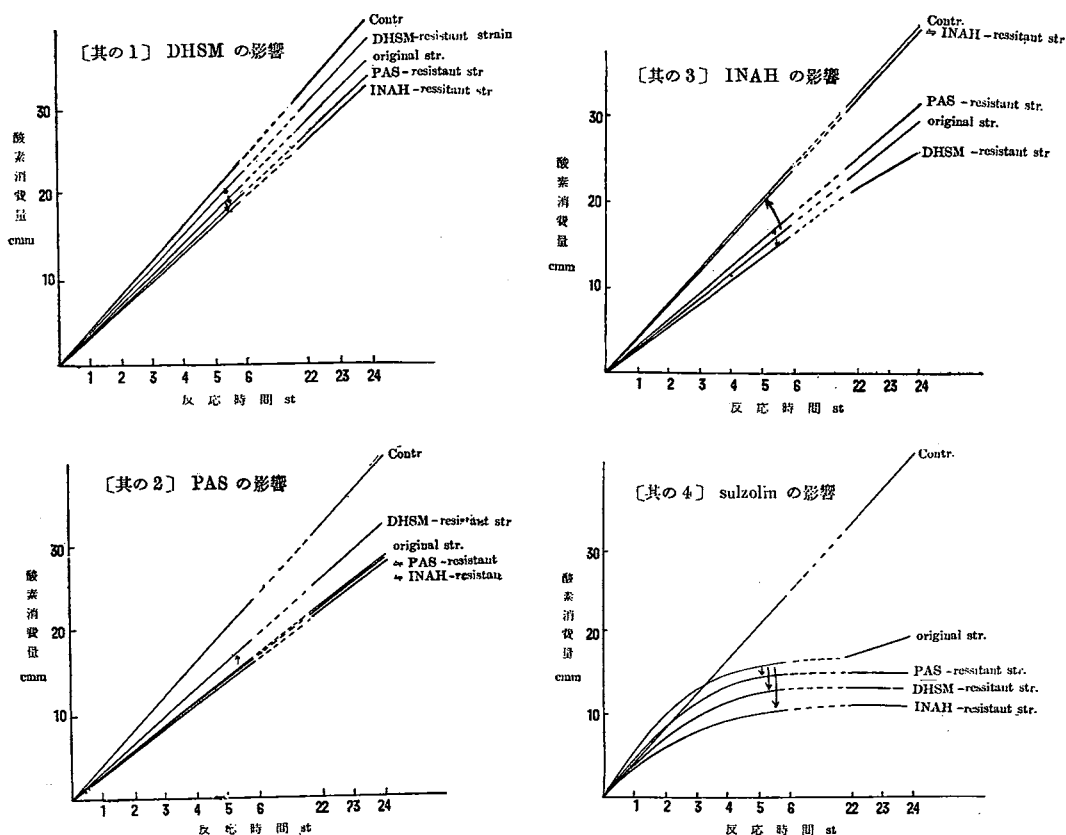
以上著者は人型結核菌 H37 Rv 株に於ける場合を対照として、人型結核菌 H37RvR-DHSM, H37 RvR-PAS, H37 RvR-INAH 株に対し各種抗結核剤就中 DHSM, PAS, INAH, 及び Sulzolin を食塩磷酸緩衝液中にて作用せしめ、之が菌の保存呼吸に及ぼす影響を比較検討した。今之等各薬剤が夫々の薬剤耐性菌に及ぼす影響を、薬剤別に 10^{-2} Mol のみの場合につき一括図示すれば第 V 図の如くである。

即ち菌が或薬剤に対して耐性を獲得した場合、当該薬剤の耐性菌の保存呼吸に及ぼす影響は、一般に本来の呼吸阻害度の減弱として現われるものゝ様である。特に INAH はその傾向

顯著にして、呼吸の阻害作用は殆んど失われ、DHSM では呼吸の阻害度僅少となり、PAS は 10^{-2} Mol に於いて有意義なる変化を認めしめなかつたが、 2×10^{-3} Mol, 10^{-3} Mol に於いて稍阻害度減弱の傾向を認めしめた。

次に耐性菌の保存呼吸に対して耐性を取得せしめられた以外の薬剤の示す態度を見るに、一般に通則を認めず、或時は呼吸の阻害度を増大し、又或時は之を減弱した。その事自身に夫々意義を蔵しているには相違ないが、而も之等の中最も注目すべきは Sulzolin の態度で、他種薬剤耐性菌に対し一様に極めて顯著に呼吸阻害作用を果し、何れも 24 時間に於いて呼吸の完全阻

第 V 図 各種抗結核剤耐性人型結核菌保存呼吸に及ぼす各薬剤別の影響比較



〔註〕 第 I, II, III, IV 表中薬剤濃度 10^{-2} M の場合の対照に対する呼吸阻害度を対照を一定にして比較図示す。

害乃至略々完全阻害を認めしめた事である。先に緒言にも述べたように、結核菌が Sulzolin 含有培地に数代継代培養せられるも耐性を得難き

結 論

著者は各種抗結核剤の DHSM, PAS, INAH 耐性人型結核菌保存呼吸に及ぼす影響を観察検討して次の事実を見た。

1) 一般に一薬剤耐性菌に対して当該薬剤の呼吸阻害度は減弱する。就中 INAH に於いて夫れが最も甚しい。

2) 夫々の薬剤耐性菌に対する該当以外の抗結核剤の菌呼吸阻害度にも若干宛変化を認めるが、夫等は格段に大なる影響を与えるものでな

点と併せ考える時、薬剤として甚だ特色ある作用を発揮するものと云わねばならぬ。

い。

3) 然るに Sulzolin の之等 PHSM, PAS, INAH 諸耐性株に対する呼吸阻害作用はその一定濃度に於いて何れも甚だ顕著で、略24時間後に完全又は略々完全に之を歇止せしめ得る事を見出した。而して Sulzolin そのものに対する耐性株が容易に得られない処に、この事実の意義が認められなければならない。

Summary

The influence of several antituberculous drugs on the conservatory oxygen consumption of dihydrostreptomycin (DHSM)-, p-aminosalicylic acid (PAS)-, or isonicotinic acid hydrazide (INAH)-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* of human type was investigated. The data shall be summarized as follows:

1) The inhibition of the oxygen consumption with an antituberculous drug is generally weak against the corresponding drug-resistant strain, compared against the original drug-sensitive strain, and such a tendency is especially marked in the test with INAH

against the INAH-resistant strain.

2) A certain decrease of power is also recognized in the inhibition of the bacillary oxygen consumption with antituberculous drugs against non corresponding drug-resistant fast strains, but it is not so prominent as in the former case.

3) Sulzolin is able to inhibit the oxygen consumption of all those drug-resistant strains; it stops the respiration of bacilli within 24 hours with its 10^{-2} molar solution. This fact is certainly important as the bacilli do not easily become resistant to sulzolin.

参 考 文 献

1) 山村：結核研究の進歩，1，144，1953.

2)

佐々木：日本内科学会雑誌，41，25，1952.

3)

細川：日本内科学会雑誌，41，425，1952.

4)

徳野：十全医学会雑誌，54，551，1953.